

UNIVERSITE PARIS SUD
FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD

ANNEE : 1971

69

THESE POUR LE DOCTORAT
EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

PAR
PONSODA ERNEST

NE LE : 14 DECEMBRE 1942 (ORAN)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

1971

LES ATTEINTES HEPATIQUES
DANS LA MALADIE DE HODGKIN

PRESIDENT : M. G. MATHE PROFESSEUR

UNIVERSITE PARIS SUD
FACULTE DE MEDECINE PARIS SUD

ANNEE : 1971

N°

THESE POUR LE DOCTORAT
EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

PAR
PONSODA ERNEST

NE LE : 14 DECEMBRE 1942 (ORAN)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES ATTEINTES HEPATIQUES
DANS LA MALADIE DE HODGKIN

PRESIDENT : M. G. MATHE PROFESSEUR



A MA MERE

En sa Mémoire.

A MON PERE

En témoignage de mon affection.

A MA FEMME - A MES ENFANTS

Avec toute ma tendresse.

A MON FRERE

Pour sa gentillesse.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur G. MATHE

Professeur de Cancérologie Expérimentale

A Monsieur le Docteur Pierre POUILLART

Pour sa précieuse collaboration

A Monsieur le Professeur J.L. AMIEL

A Monsieur le Docteur L. SCHWARZENBERG

A Monsieur le Docteur M. HAYAT

A Monsieur le Docteur M. SCHNEIDER

A Monsieur le Docteur J.R. SCHLUMBERGER

A Madame le Docteur F. de VASSAL

A Madame M. LAFLEUR

LES ATTEINTES HEPATIQUES DANS LA MALADIE

de

HODGKIN

I N T R O D U C T I O N

Dans cette étude qui va porter essentiellement sur les atteintes hépatiques dans la maladie de HODGKIN, nous n'avons nullement la prétention de dresser un schéma sur le mode de propagation de la maladie de HODGKIN au niveau du foie, tant est capricieuse l'évolution de l'affection et tant il est difficile d'apprécier et de comparer les divers facteurs qui gouvernent cette évolution.

Aussi, dans cette thèse, nous nous sommes attachés à :

1°) Etudier les différentes manifestations cliniques, biologiques, histologiques, scintigraphiques, de l'atteinte hépatique, tout en essayant d'attribuer à chacun de ces examens leur vraie valeur scientifique actuelle, ainsi que les corrélations existantes entre ces différentes manifestations et les différents types cliniques et histologiques de la maladie de HODGKIN.

2°) Calculer, en fonction du type clinique histologique de la maladie les probabilités, dans le temps, de voir apparaître une atteinte hépatique

--:--:--:--:--

GENERALITES

Cette étude est avant tout une analyse rétrospective de la maladie, portant sur 140 dossiers de malades, qui ont été explorés et traités suivant des méthodes comparables, mais non identiques.

Nos résultats seront certes moins encourageants que ceux promulgués actuellement, vu qu'il s'agit de malades chez qui la maladie a débuté aux alentours des années 65.

Rappelons brièvement que c'est :

- . Essentiellement au décours d'une adénopathie isolée d'apparition récente de siège sus-claviculaire ou cervicale basse, s'accompagnant de signes généraux ou non
- . Moins fréquemment d'une adénopathie
- . Plus rarement d'une manifestation médiastinale
- . Exceptionnellement, d'une manifestation osseuse ou viscérale isolée

Nous avons été amenés à pratiquer chez 95 % de nos malades le Staging clinique, dont nous rappelons brièvement les principales têtes de chapitre :

I - CLINIQUE

- . Bilan portant sur l'existence d' adénopathies palpables dans toutes les aires ganglionnaires
- . Existence d'une
 - . Hépatomégalie
 - . Splénomégalie
- . Existence de signes généraux (fièvre - sueurs - prurit avec amaigrissement)

II - RADIOLOGIQUE

- . Thorax - face - 2 profils - Tomographies
- . Lymphographie
- . Squelette complet
- . Scintigraphie splénique et hépatique

III - BIOLOGIQUE

- . Bilan hématologique
- . Bilan immunologique
- . Bilan hépatique

+

IV - LAPAROTOMIE

- . Avec
- . Biopsie hépatique
- . Biopsie ganglionnaire

V - REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

Portant sur :

- . La mononucléose infectieuse
- . Métilococcie
- . Syphilis
- . Maladie des griffes du chat
- . Toxoplasmose

Staging clinique qui s'avère indispensable, vu la gravité du pronostic, et afin de pouvoir utiliser dans les meilleures conditions les thérapeutiques lourdes dont le schéma d'application repose sur :

- . la définition précise de l'existence de la maladie
- . l'extension de la maladie

Le diagnostic qui sera confirmé par la biopsie ganglionnaire repose sur les données cytologiques et histologiques définies par Lukes en 1965.

Quatre formes histologiques avaient été reconnues, entre autres, confirmant le diagnostic et possédant une signification particulière.

LES FORMES HISTOLOGIQUES

FORME HISTO I

La forme lymphocytaire et/ou histiocytaire se caractérise par une prolifération prédominante de lymphocytes, mais les histiocytes sont présents en proportion variable, pouvant, par endroits, être plus nombreux. Il en existe deux variétés : nodulaire et diffuse.

Dans la forme nodulaire, la prolifération cellulaire a tendance à s'organiser en nodules visibles, surtout à faible grossissement, tandis qu'elle est homogène dans la forme diffuse.

FORME HISTO II

La forme scléronodulaire est caractérisée par la présence de travées de collagène, plus ou moins larges, qui subdivisent plus ou moins complètement le ganglion en nodules.

Parfois, la sclérose peut être tellement importante qu'il ne reste que quelques rares nodules cellulaires.

La composition cellulaire de ces nodules peut aussi varier largement : tantôt il y a prédominance de lymphocytes associés à de grandes cellules réticulaires à cytoplasme abondant, et de rares cellules de STERNBERG, tantôt les nodules sont composés principalement d'un amas syntical de cellules réticulaires anormales, d'allure sternbergoïde.

Enfin, les nodules présentent des degrés variables de fibrose et certains peuvent être complètement scléreux.

FORME HISTO III

Il s'agit de la forme mixte ; tous les types cellulaires existent associés généralement à un degré plus ou moins marqué de fibrose conjonctive.

FORME HISTO IV

Forme à déplétion lymphocytaire avec grande quantité de cellules de Sternberg, dont on distingue une forme fibreuse diffuse et une forme réticulaire. Dans cette dernière, les cellules de Sternberg sont très nombreuses et, par endroits très atypiques. La forme surcomateuse de Jackson et Parker serait donc comprise dans cette variété.

Ces deux formes réticulaire et fibrosante diffuse existent parfois étroitement associées.

AL OSH



AL OSH



AL OSH



AL OSH



CLASSIFICATION CLINIQUE DE LA MALADIE DE HODGKIN

SUIVANT L'EXTENSION

STADE I

Formes localisées qui se divisent en :

- . Une seule région lymphatique envahie
- . Envahissement de deux régions lymphatiques contigües du même côté du diaphragme

STADE II

Formes régionales

- . Deux régions lymphatiques non contigües situées du même côté du diaphragme
- . Plusieurs régions lymphatiques situées du même côté du diaphragme

STADE III

Formes généralisées

- . Envahissement des territoires lymphatiques situés de part et d'autre du diaphragme. La rate est considérée comme un territoire lymphatique. L'atteinte de l'anneau de Waldeyer classe la maladie au stade III.

STADE IV

Formes disséminées

- . En plus de l'envahissement lymphatique : atteinte viscérale (foie, poumons, os), que celle-ci soit ou non associée à une atteinte lymphatique.

Signalons, à ce propos, que l'atteinte osseuse localisée peut relever d'une radiothérapie.

L'extension clinique de la maladie se définit en ces quatre stades I, II, III et IV, bilan auquel il convient d'ajouter la valeur significative et péjorative des signes généraux, à savoir :

- . Fièvre
- . Sueurs nocturnes
- . Prurit généralisé sans cause dermatologique (à la condition qu'il soit associé à un amaigrissement)

De sorte que les malades seront répartis en :

A = absence de signes généraux

B = présence de signes généraux

Sur les 140 dossiers de malades atteints de maladie de Hodgkin, et chez qui nous avons étudié essentiellement les atteintes hépatiques, nous avons constaté la répartition suivante en fonction du sexe :

Hommes : 86 cas

Femmes : 54 cas

soit : Hommes : 62 % $\pm$ 5 %

Femmes : 38 % $\pm$ 5 %

Ce qui nous amène à conclure que la maladie de Hodgkin est plus fréquente chez l'homme que chez la femme dans la proportion de 2/3 pour l'homme et 1/3 pour la femme, pourcentage que l'on retrouve dans la littérature.

Dans notre étude, nous avons constaté que la maladie de Hodgkin frappait l'homme aussi bien que la femme, mais avec une inégale fréquence suivant l'âge.

C'est ce que nous avons traduit sur le graphique n°1, où nous pouvons constater que chez l'homme :

- . De 0 à 10 ans nous avons 4 cas, soit environ 5 %
- . De 0 à 15 ans " " 11 " " " 17 %
- . De 15 à 40 ans " " 62 " " " 72 %

- . 50 % des cas se situent dans la tranche d'âge allant de 15 à 30 ans.

- . De 40 à 75 ans nous avons 14 cas, soit environ 17 %
- . De 60 à 75 ans " " 8 cas, " " 9 %

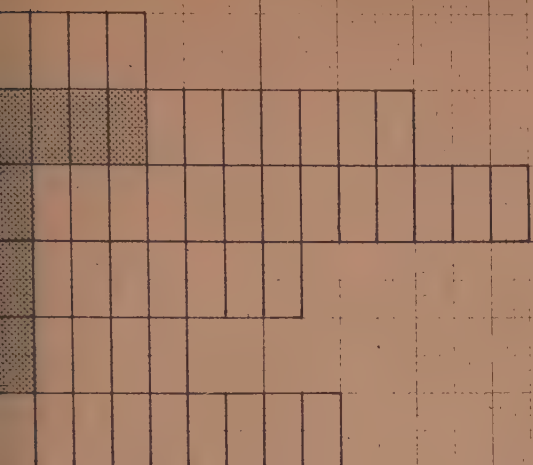
GRAPHIQUE N° 1

Hommes atteints M D H



Atteintes Hépatiques

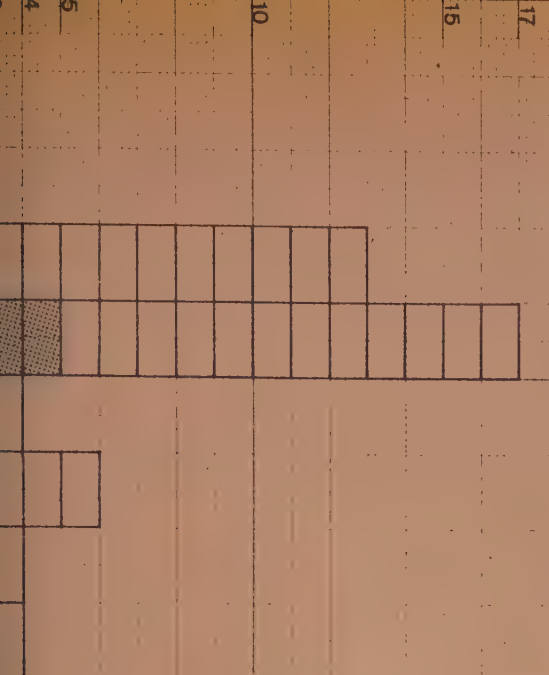
Nombre



GRAPHIQUE N° 2

Femmes atteintes	M D H
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

Atteintes Hépatiques



Il semble donc que, dans notre groupe de malades, la maladie de Hodgkin soit plus fréquemment rencontrée chez l'adulte jeune et l'adolescent, et plus rarement chez l'enfant et le vieillard, ce qui correspond aux statistiques fournies par la littérature.

Nous avons procédé à une analyse identique sur le sexe féminin (voir graphique n°2), où nous remarquons que :

- . De 15 à 40 ans 45 cas sont dénombrés, soit 83 %
- . 50 % des cas sont compris dans la tranche d'âge de 15 à 25 ans..
- . Un pic est relevé à 20 ans
- . Après 45 ans, nous n'avons que 3 cas, soit 6 %
- . De 0 à 10 ans, nous n'avons relevé aucun cas (vu le faible nombre de cas)

De même que chez l'homme, la maladie de Hodgkin intéresse surtout la femme adolescente et la femme avant la ménopause, devenant très rare chez l'enfant et la femme âgée.

-:-:-:-:-

On a défini l'atteinte hépatique suivant certains critères :

- . Biologiques
- . Cliniques
- . Isotopiques
- . Histologiques

Nous verrons par la suite quels ont été les différents éléments intéressant chacun de ces critères, et les corrélations qui peuvent exister en couplant ces éléments indépendamment du groupe auquel ils appartiennent.

Dans cette thèse, nous avons constaté que l'atteinte biologique du bilan hépatique intéresse plus fréquemment l'homme que la femme, et qu'elle se manifeste plus rapidement chez le sexe masculin.

Résultat que nous avons reproduit sur les graphiques n°1 & 2 (en teinte grisâtre : les malades ayant présenté une altération du bilan biologique hépatique).

.../...

Sur de tels schémas, nous relevons que :

- . L'homme : 28 atteintes biologiques du bilan hépatique sur les 86 malades atteints de la maladie de Hodgkin, soit 33 % avec un recul de 8 ans.
- . La femme : Nous en avons retenus 15, soit 28 % avec un recul de 12 ans.

Ce même résultat, nous l'avons traduit sur le graphique n°3, par transformation semi-logarithmique.

Voyons, maintenant, si, à travers notre analyse, il existe une relation entre le temps nécessaire à la maladie de Hodgkin pour qu'elle intéresse le foie, et l'âge des malades, puisque nous savons par ailleurs (voir la littérature) que la maladie est d'autant plus maligne que le sujet est âgé, du fait même que l'on ne peut attribuer à un sujet âgé un traitement aussi agressif que chez l'adulte jeune.

Malheureusement, le faible nombre de cas que nous avons dans notre étude aux âges extrêmes ne nous a pas permis d'être formels.

Tout de même, nous constaterons que, sur les dix malades atteints de maladie de Hodgkin, entre 60 et 75 ans (8 hommes et 2 femmes), 3 hommes et 2 femmes ont présenté une atteinte hépatique confirmée histologiquement, soit 50 % d'atteinte hépatique, alors que notre moyenne oscille aux alentours de 30 %. (les 30 % auxquels nous nous référons concernent les malades ayant présenté un bilan biologique hépatique perturbé, et, comme nous le verrons, tous ne seront pas confirmés histologiquement).

Ainsi, nous dirons, avec une certaine réserve, que l'atteinte hépatique a d'autant plus de chances de se révéler dans la maladie de Hodgkin que le sujet atteint est âgé;

Dans notre étude, nous avons constaté que la fréquence d'apparition des malades ayant présenté une altération du bilan biologique hépatique dans la maladie de Hodgkin diminue avec l'âge de la maladie. Ainsi, sur le graphique n°4, nous remarquerons que sur les 45 malades ayant présenté un bilan biologique perturbé, 14 se manifestent dans les 6 premiers mois, soit près de 30 %.

La moitié se manifeste dans les deux ans et demi, et 90 % dans les cinq premières années, alors qu'il nous reste plus de 30 % des malades possédant un recul supérieur à 5 ans.

Nous allons poursuivre notre étude en cherchant à établir les rapports existants entre les types histologiques de la maladie et les possibilités d'atteinte hépatique dans le temps en fonction de ces différents types.

--:--:--

.../...

GRAPHIQUE N° 3



nombre de malades

nb de malades

nb de bilans biologiques perturbés

GRAPHIQUE N° 4

CORRELATION MISE EN EVIDENCE DANS NOTRE ETUDE ENTRE
LES ALTERATIONS BIOLOGIQUES DU BILAN HEPATIQUE ET
LES TYPES HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN

HISTO	Nombre de M D H	Nombre de malades présentant une al- tération du bilan biologique	Nombre en %
I	38	10	26,5 $\pm$ 5 %
II	35	9	25,75 $\pm$ 5 %
III	44	18	41 $\pm$ 5 %
IV	16	6	37 $\pm$ 10 %

Le tableau précédent nous montre que, dans notre étude, deux formes semblent identiques, à savoir la forme HISTO I et la forme HISTO II.

L'étude analytique des courbes tracées sur les graphiques n° 6 & 7, ainsi que celles obtenues sur le graphique n° 5 après transformation s semi-logarithmique, nous laisse entrevoir quelques particularités quant à ces deux formes histologiques.

1°) Les populations des malades dans ces deux formes sont sensiblement identiques, mais nous possédons un recul de douze ans et demi dans la forme HISTO III, alors que ce recul n'est que de dix ans dans la forme HISTO I.

2°) Les altérations biologiques du bilan hépatique, comme nous pouvons le constater sur les graphiques précédents, nous montrent que dans la forme HISTO I elles apparaissent après deux ans d'évolution, alors que dans la forme HISTO II elles apparaissent dès le sixième mois. Mais les pentes de ces deux courbes sont différentes, puisque vers la cinquième année la forme HISTO I a rattrapé la forme HISTO II. Résultat qui a été traduit plus nettement sur le graphique N°5, où nous voyons que la forme HISTO I présente une pente maximum entre la 3e et la 5e année, avec un point d'inflexion lors de la 4e année.

D'autre part, nous constatons que les courbes de ces deux formes HISTO I et HISTO II deviennent asymptotiques après six ans d'évolution, mais dans la forme HISTO II 23 % des malades ont un recul supérieur à six ans, alors que dans la forme HISTO I il ne reste que 14 % avec un recul supérieur à six ans.

Ainsi, nous constatons que, dans notre étude (cf les courbes actuarielles graphique n°3), les formes HISTO I et HISTO II sont les deux formes qui intéressent le moins souvent le foie, puisqu'après huit ans nous pouvons admettre que 70 % des malades n'auront aucune altération du bilan hépatique, alors que dans les formes III et IV, seulement 60 % en seront exemptés.

La forme HISTO II est d'évolution plus bénigne car moins explosive et plus contrôlable que la forme HISTO I.

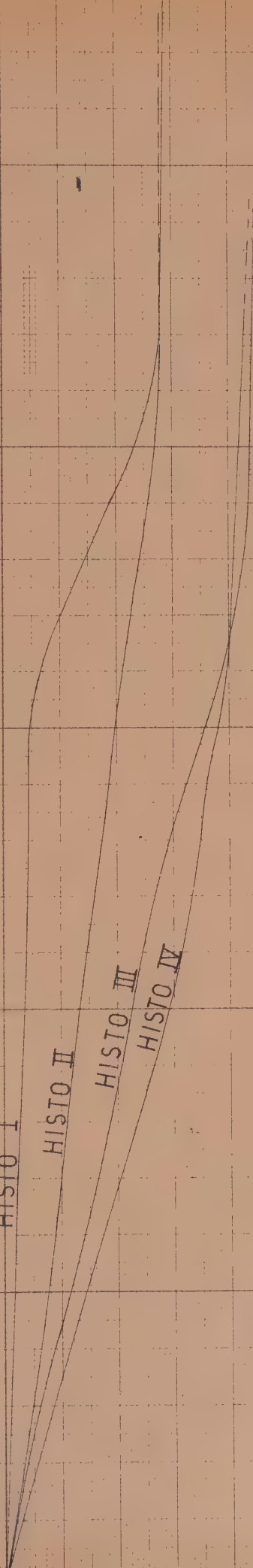
-:-:-:-

HISTO I

HISTO II

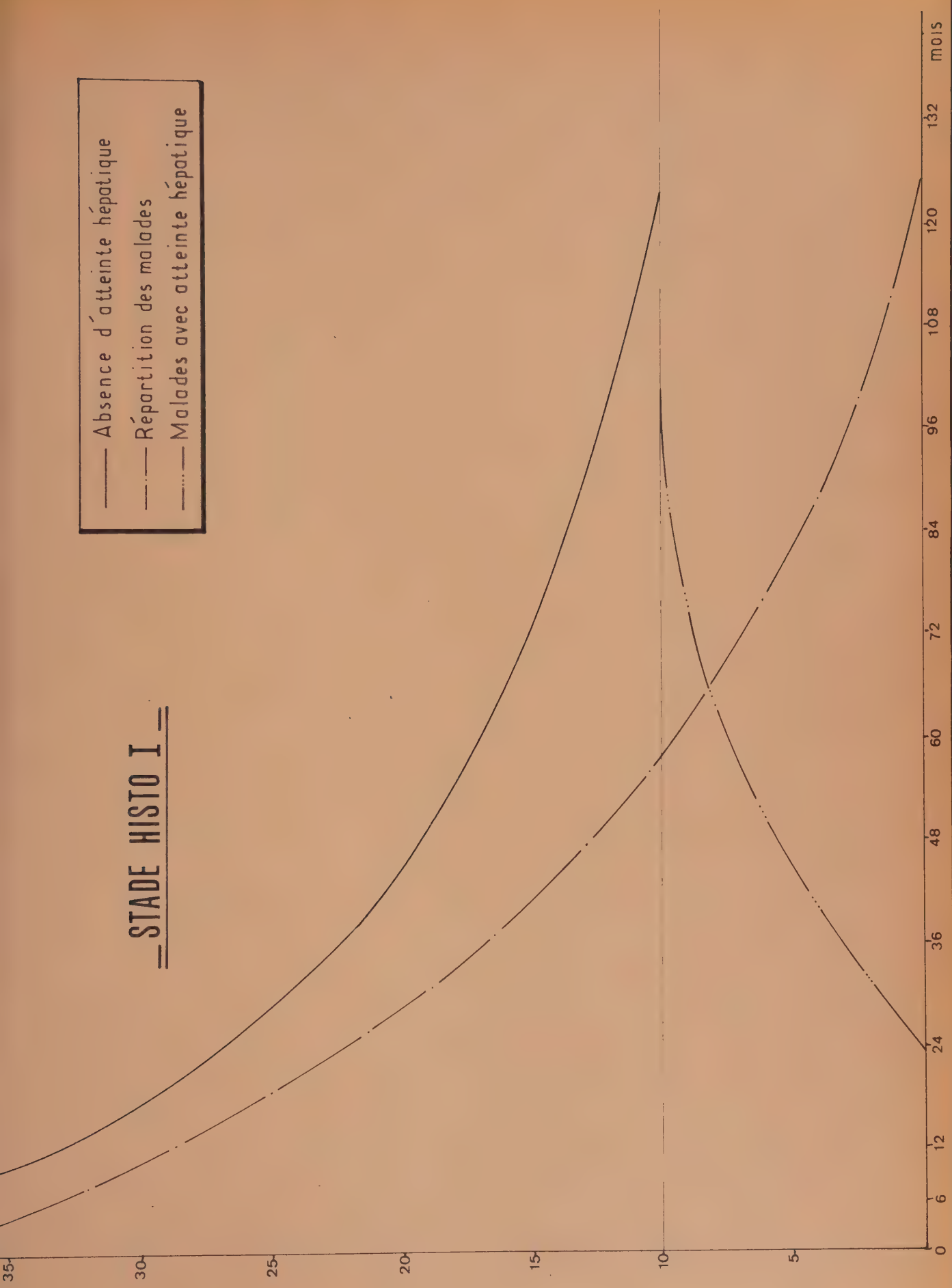
HISTO III

HISTO IV

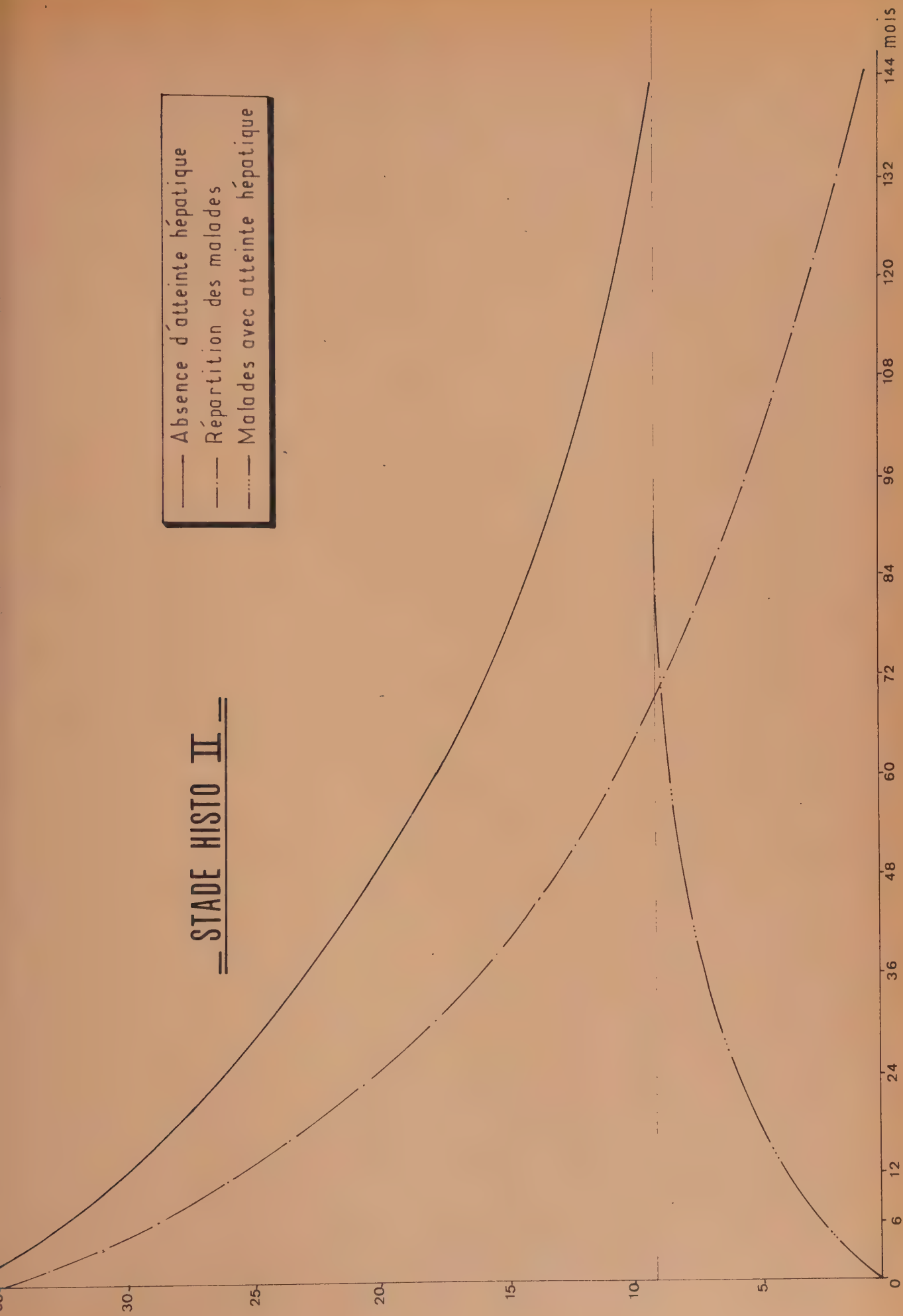
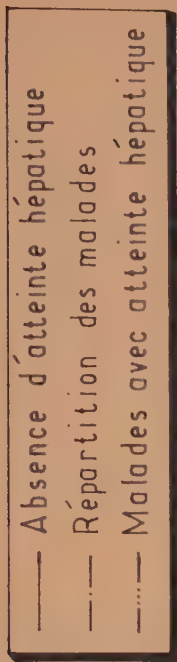


— STADE HISTO I —

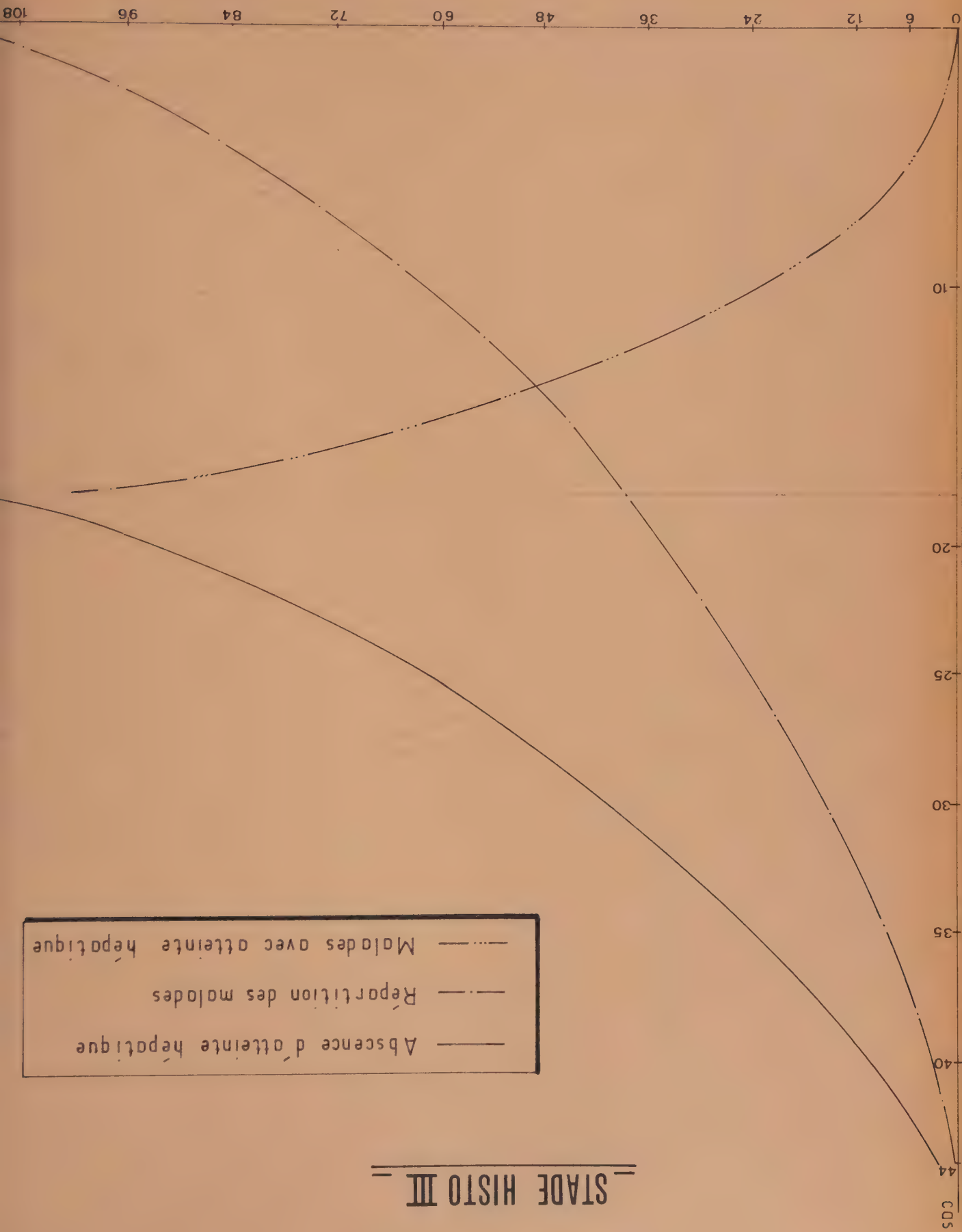
- Absence d'atteinte hépatique
- Répartition des malades
- Malades avec atteinte hépatique



— STADE HISTO II —



— STADE HISTO III —



— STADE HISTO IV —

- Absence d'atteinte hépatique
- - - Répartition des malades
- · - - Malades avec atteinte hépatique



CORRELATIONS MISES EN EVIDENCE DANS NOTRE ETUDE ENTRE
LES STADES CLINIQUES ET LES ALTERATIONS BIOLOGIQUES DU
BILAN HEPATIQUE

STADES CLINIQUES		Nombre de malades atteints de M D H	Nombre de malades présentant une al- tération biologique du bilan hépatique	%
STADE I	A	24	2	$\pm$ 8 %
	B	3	1	$\pm$ 30 %
STADE II	A	17	5	$\pm$ 20 %
	B	11	4	$\pm$ 38 %
STADE III	A	42	12	$\pm$ 28,5 %
	B	18	9	$\pm$ 50 %
STADE IV	A	10	6	$\pm$ 60 %
	B	7	6	$\pm$ 86 %

STADE I

—

Absence d'atteinte hépatique

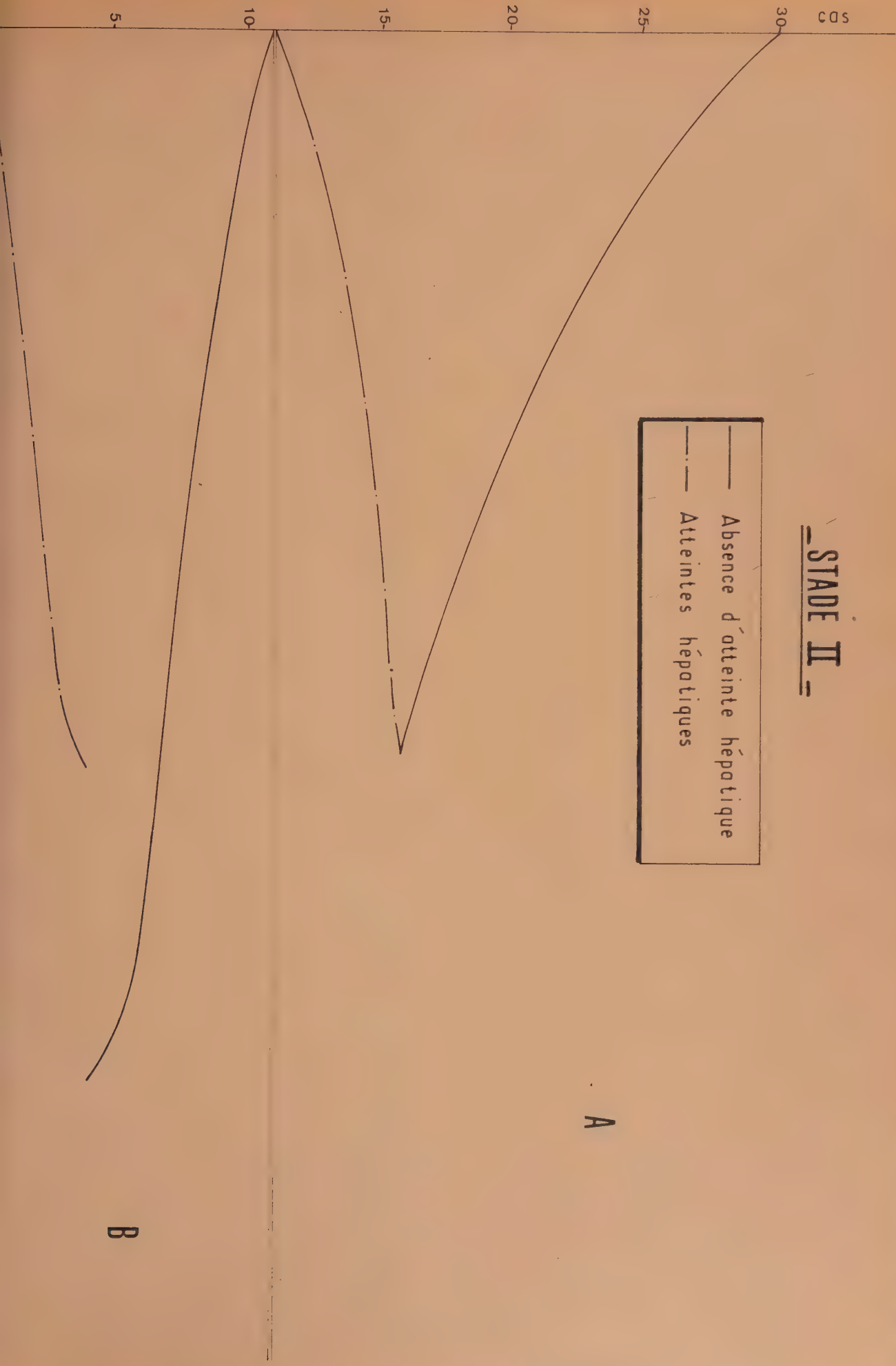
- - -

Atteintes hépatiques



STADE II

- Absence d'atteinte hépatique
- - - Atteintes hépatiques

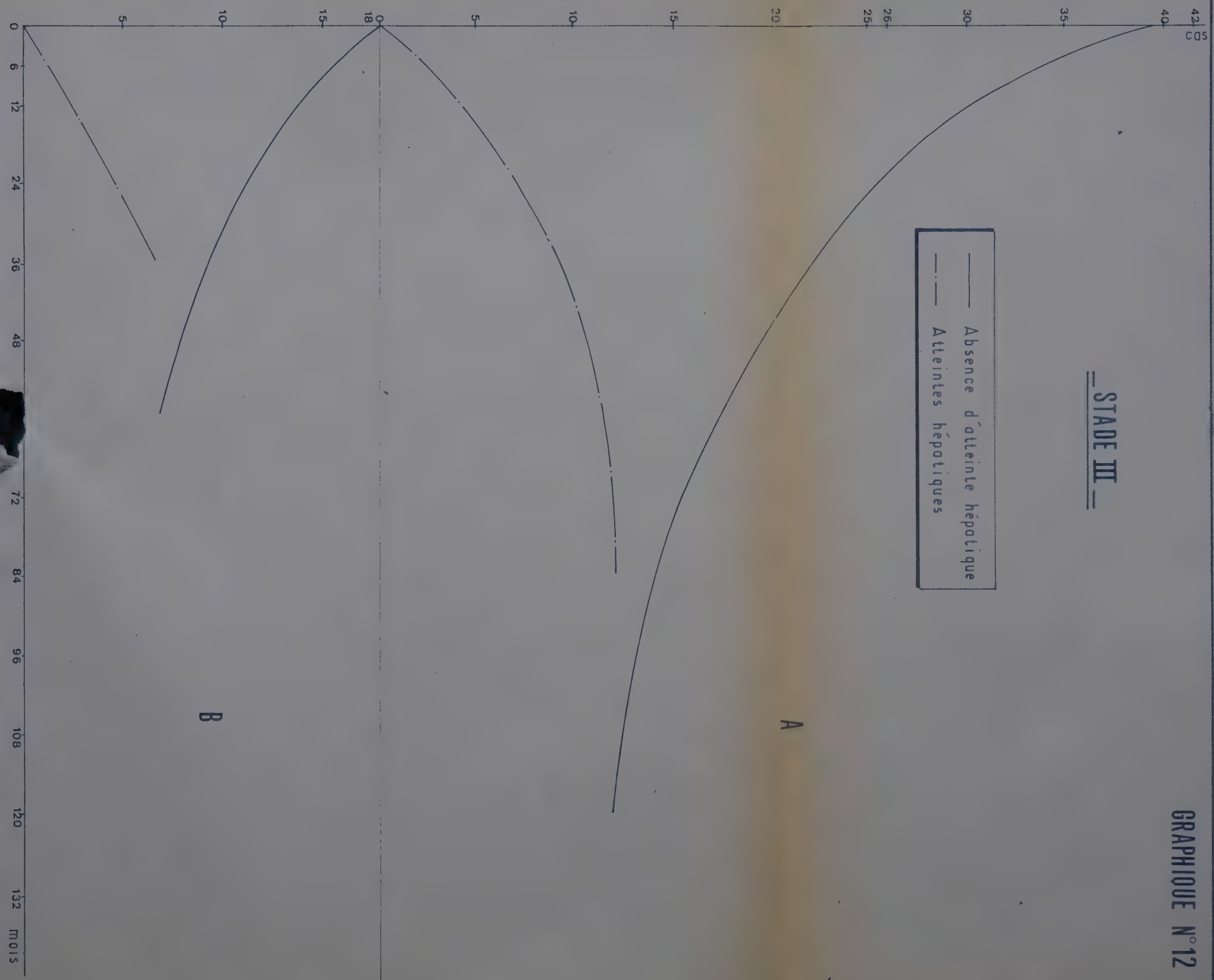


STADE III

— Absence d'atteinte hépatique
- - - Atteintes hépatiques

A

B



STADE IV

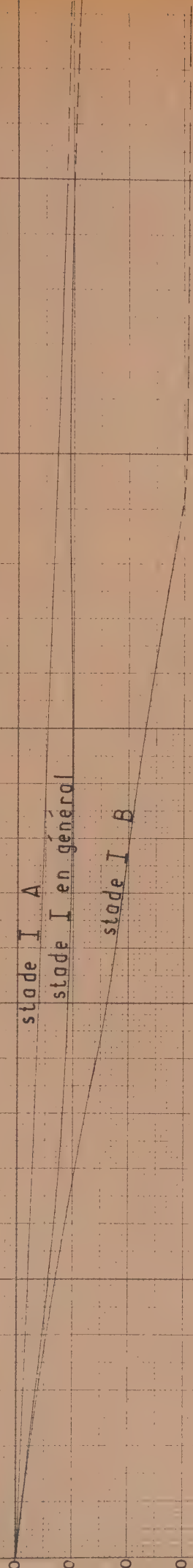
— Absence d'atteinte hépatique
- - - Atteintes hépatiques



stade I A

stade I en général

stade I B



stade II A

stade II en général

stade II B

↑
stade III en général

stade III A

stade III B

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

stade IV A

stade IV en général

stade IV B

Dans le tableau précédent, nous avons indiqué le nombre et le pourcentage des malades ayant présenté une altération biologique du bilan hépatique suivant le stade clinique.

Les pourcentages indiqués sur la colonne de droite sont atteints pour :

Le stade I A	après	9 ans
Le stade I B	après	2 ans
Le stade II A	après	7 ans
Le stade II B	après	4 ans
Le stade III A	après	7 ans
Le stade III B	après	3 ans et demi
Le stade IV A	après	4 ans
Le stade IV B	après	2 ans

Nous constatons que, plus la maladie de Hodgkin est généralisée, plus les probabilités pour voir apparaître une atteinte hépatique augmentent.

Ainsi les graphiques 10 bis, 11 bis, 12 bis et 13 bis, qui sont les courbes obtenues après transformation semi-logarithmique des précédentes 10, 11, 12, nous montrent que c'est au cours d'une poussée évolutive que la maladie de Hodgkin a le plus de chances d'atteindre le foie. De sorte que nous constatons dans le stade III A 70 % des malades ne présentant aucune altération biologique du bilan hépatique après 5 ans, alors que ce pourcentage tombe à 50 % dans le stade III B.

Les mêmes constatations peuvent être faites dans les autres stades cliniques.

Dans le stade II A, les premières altérations du bilan hépatique apparaissent après deux ans, alors que dans le stade I A il faut attendre huit ans. Mais nous apporterons une légère remarque, car dans notre étude, les malades du stade I A étaient atteints d'une maladie de Hodgkin type HISTO I, alors que ceux du stade II sont du type HISTO II et III. Il n'en reste pas moins que plus la maladie de Hodgkin est généralisée, plus le risque de l'atteinte hépatique est à craindre.

Une petite remarque s'impose à propos du stade II B où nous voyons qu'il existe une grande similitude quant aux risques d'atteinte hépatique par rapport au stade III, (il existe en pourcentage autant de bilans biologiques perturbés dans le stade II B que dans le stade III), ce qui confirme les notions déjà connues (cf littérature) que le stade II B correspond en fait à une maladie de Hodgkin généralisée.

~*~*~*~

Après avoir étudié les relations existantes entre les altérations biologiques du bilan hépatique, les différents types histologiques et les différents stades cliniques de la maladie de Hodgkin, nous allons voir dans ce chapitre les corrélations qui nous sont apparues entre les différents éléments des quatre critères énumérés au début, et qui nous ont permis de considérer qu'un malade présentait une atteinte hépatique.

Dans un premier temps, voyons quels sont ces éléments qui nous ont permis d'affirmer que le bilan biologique hépatique était perturbé.

47 malades ont été retenus comme ayant une atteinte hépatique : 43 ayant présenté un bilan biologique hépatique perturbé, 4 cas ont été découverts après biopsie.

Sur ces 43 malades :

- . 31 ont présenté des OCT et des PA augmentés
- . 30 ont présenté un troisième élément perturbé

Signalons que nous avons considéré comme perturbé un taux de OCT supérieur à 350 UI, un taux de PA supérieur à 100 UI, à deux examens successifs séparés de une à deux semaines.

Sur ces 31 cas, nous avons rencontré :

- . 15 cas dont le rapport $\frac{A}{G}$ était supérieur à 0,6
- . 18 cas dont le thymol était supérieur à 20
- . Les SGOT et SGPT élevés dans 20 cas
- . Le taux de bilirubine élevé dans 8 cas, 6 étant révélés par un Ictère.
- . Le cholestérol effondré à 0,7 dans 5 cas

D'autre part, nous avons rencontré dans les 16 autres cas restants :

- . 6 cas où PA sont élevés alors que OCT sont normaux
- . 6 cas où PA sont normaux alors que OCT sont élevés
- . 4 cas où les bilans biologiques hépatiques étaient normaux

Dans cette étude portant sur ces 47 malades, nous avons cherché à établir les rapports existants entre les résultats de la ponction biopsie du foie et le bilan hépatique, ainsi que les corrélations entre la ponction biopsie du foie et la scintigraphie hépatique.

-:-:-:-

.../...

Le tableau n°14 nous montre que, sur ces 47 malades, 42 ont eu une biopsie hépatique, dont 18 se sont avérées négatives et 24 positives, soit :

40 % de réponses négatives

60 % de réponses positives

LES DIFFERENTS TYPES D'ATTEINTE HISTOLOGIQUE DU FOIE ONT ETE :

- . Lésions hodgkiniennes spécifiques : 11, dont 5 atteintes diffuses et 6 atteintes nodulaires
- . Steatose : 6
- . Steatose + Fibrose : 1
- . Virale : 2
- . Tuberculeuse : 1
- . Radiothérapique : 2
- . Ethylisme : 1

Sur les 18 ponctions négatives, 14 fois la scintigraphie a répondu : foie normal, 1 fois : foie pathologique - 2 fois : foie douteux - 1 fois : scintigraphie non faite.

Sur les 11 ponctions biopsies positives et dont la réponse était : atteinte Hodgkinienne spécifique, la scintigraphie qui a été pratiquée 10 fois a répondu :

4 fois : foie normal - 6 fois : foie pathologique

Ainsi, nous constatons que la scintigraphie commet une erreur par défaut, par rapport à la biopsie, de 40 %.

Dans les autres cas :

1 cas d'éthylisme	:	scintigraphie normale
2 cas de radiothérapique	:	" " " "
6 cas de stéatose	:	4 " " "
	:	1 " douteuse
1 cas de stéatose + fibrose	:	" normale
2 cas d'atteinte virale	:	" "
1 cas de foie tuberculeux	:	" "

En nous résumant, dans notre étude nous constatons que la scintigraphie hépatique commet une erreur de 40 % par défaut quand il s'agit de foies présentant une atteinte spécifique Hodgkinienne, et de 100 % dans les autres types histologiques d'atteinte hépatique en particulier dans les stéatoses.

HISTOLOGIE

SCINTIGRAPHIE

		Negative	Non faite	Positive	Douteuses
Negative	18	14	1	1	2
Non faite	5		4	1	0
Ethylique	17	1	0	0	0
Rm.	2	1			1
Lésions spécifiques hockkiniennes	11	4	1	6	
stéatose	6	4	1		1
Stéatose plus fibreuse	1	1			
Virale	2	2			
cc	1	1			
TOTAL	47	28	7	8	4

Rappelons que, sur les 24 cas de biopsie hépatique positive, nous avons, en pourcentage, la répartition suivante :

. Lésion hodgkinienne spécifique	: 45 %
. Stéatose + fibrose	: 30 %
. Radiothérapique	: 7 %
. Virale	: 7 %
. Tuberculeux	: 4 %
. Ethylique	: 4 %

Ainsi, nous concluons à propos de la scintigraphie hépatique qu'elle reste un examen qui ne peut affirmer le diagnostic que dans 20 % des cas, qu'elle ne permet en aucun cas d'infirmar l'atteinte hépatique, mais que les nouvelles méthodes numériques peuvent nettement l'améliorer et lui redonner toute la valeur scientifique qu'elle mérite.

-:-:-:-:-

.../...

Voyons maintenant quelles sont les corrélations que nous avons constatées (dans notre étude) entre le type histologique de la lésion et les éléments du bilan biologique. Les résultats ont été résumés dans le tableau n° 15

1°) Sur les 11 malades ayant présenté à la biopsie hépatique des lésions spécifiques hodgkiniennes, nous en avons :

- . 9 qui ont présenté des PA et des OCT en augmentation
- . 2 " " " " PA normaux et des OCT en augmentation

Soit : 80 % " " " des PA en augmentation
et 100 % " " " des OCT en augmentation

2°) Sur les 6 malades ayant présenté à la biopsie hépatique des lésions de type stéatose :

- . 4 ont présenté des OCT en augmentation et PA normaux
- . 2 " " " OCT normaux et des PA normaux

Soit : 2/3 ont les OCT en augmentation et aucun cas n'a présenté des PA en augmentation.

Au total, pour ces deux groupes, nous constatons que :

- . 15 malades ont présenté des OCT en augmentation sur 17 cas
- . 9 " " " " PA " " " 17 cas

Soit, la proportion de 85 % pour OCT en augmentation
50 % pour PA en augmentation

D'autre part, dans notre étude, nous avons mis en évidence les relations entre le type de la lésion histologique hépatique et le type histologique de la maladie de Hodgkin.

Sur les biopsies hépatiques ayant présenté des lésions histologiques spécifiques de maladie de Hodgkin :

- . 4 malades avaient été classés HISTO I (3 lésions nodulaires
(1 lésion infectieuse)
- . 2 " " " " HISTO II (2 lésions nodulaires)
- . 3 " " " " HISTO III (2 lésions diffuses
(1 lésion nodulaire)
- . 2 " " " " HISTO IV (2 lésions diffuses)

A travers un aussi faible échantillon, il semble difficile de dire qu'une forme histologique particulière donnera plus ou moins d'atteinte hépatique qu'une autre. La seule que nous suggérons est qu'un envahissement diffus du foie semble plus fréquent dans la forme HISTO IV alors que l'envahissement nodulaire l'est dans les formes HISTO I et II.

HISTO	Nb. -	PA ✓ Oct 	Oct.  PA (normale)	Oct. Normale PA 	Oct. normale PA. normale
Lésions Hodgkiniennes spécifiques	II	9	2		
Stéatose	6		4		2
Stéatosi fibrose	I.	I			
Ethylique	I	I			
Rc.	2	I			I
Virale	2	I			I
	I.	I			

Sur les 7 stéatoses (6 stéatoses pures et 1 stéatose + fibrose) :

- . 4 malades avaient été classés HISTO III
- . 2 " " " " HISTO IV
- . 1 " " " " HISTO II

Pour les autres cas, nous avons la répartition suivante :

1 cas	: Foie éthylique	Maladie de Hodgkin	HISTO III
2 cas	: Foie radiothérapique	1 " " "	HISTO II
		1 " " "	HISTO ?
2 cas	: Foies viraux	1 " " "	HISTO III
		1 " " "	HISTO ?
1 cas	: Foie	1 " " "	HISTO I

Au total, nous avons dans notre étude :

- . La forme HISTO III qui nous a fourni : 3 atteintes hépatiques confirmées histologiquement
- . La forme HISTO I " " " : 5 atteintes hépatiques
- . La forme HISTO II " " " : 4 atteintes hépatiques
- . La forme HISTO IV " " " : 4 atteintes hépatiques

Nous pouvons faire une première constatation, à savoir que, dans cette étude, les formes III et IV donnent autant de lésions MDH spécifiques que de stéatoses, alors que les formes II et I nous ont donné essentiellement des lésions spécifiques de maladie de Hodgkin.

Si nous comparons le temps nécessaire pour que des lésions spécifiques hodgkiniennes aient pu être confirmées histologiquement au niveau du foie, nous constatons que :

- 1°) dans la forme HISTO II il faut 8 ans (2 cas)
- 2°) dans la forme HISTO I il faut entre 1 et 4 ans d'évolution (4 cas)
- 3°) dans la forme HISTO III il faut entre 6 mois et 4 ans (3 cas)
- 4°) dans la forme HISTO IV il faut 6 mois (2 cas)

Ce qui justifie, malgré le faible nombre de cas, les courbes obtenues dans notre étude préliminaire portant uniquement sur les bilans histologiques, à savoir :

- . Que les formes HISTO III et IV sont les formes atteignant le foie le plus précocement
- . Que les formes HISTO I et II sont les plus bénignes, la II étant d'évolution plus lente.

Si nous faisons la même étude sur les lésions du type stéatosique, il faut :

- a) 3 ans et demi dans la forme HISTO II (1 cas)
- b) entre 6 mois et 5 ans dans la forme HISTO III (4 cas)
- c) entre 6 mois et 3 ans dans la forme HISTO IV (2 cas)

Ici, nous devons discuter la valeur d'une telle lésion car, comme nous pouvons le constater, elles sont apparues essentiellement pour des maladies de Hodgkin type HISTO III et IV.

Parmi ces 7 malades, nous remarquons que :

1 était éthylique

1 présentait un foie cardiaque

Les cinq autres étaient sous traitement d'entretien au Velbé depuis plus de 12 mois.

Ces 7 malades avaient une rate atteinte confirmée histologiquement, et cinq d'entre eux avaient une atteinte des ganglions du pédicule hépatique. Parmi ces cinq derniers :

3 présentaient des ganglions hodgkiniens

1 une atteinte pancréatique

1 une atteinte pulmonaire

Aussi, nous sommes tentés de penser qu'en l'absence d'infiltration spécifique de MDH du foie, la stéatose hépatique apparaissant au décours de la maladie doit être considérée comme spécifique surtout s'il existe une autre localisation de la maladie.

Quant aux troubles métaboliques, hormis le taux augmenté de OCT dans 5 cas, rien de particulier nous a arrêtés dans cette étude.

-:-:-:-:-

Nous avons relégué à la fin de notre étude les manifestations cliniques de l'atteinte hépatique, tout simplement parce que la clinique est restée plus silencieuse et ne s'est manifestée que pour un nombre discret de malades, ainsi :

4 malades ont présenté un Ictère

- . 2 biopsies furent pratiquées qui montrèrent, dans un cas que le foie présentait une infiltration Hodgkinienne, dans l'autre qu'il s'agissait d'un foie stéatosique

17 malades présentaient une hépatomégalie :

- . 15 biopsies furent pratiquées qui montrèrent trois atteintes Hodgkiniennes spécifiques et un foie stéatosique.

Parmi ces 17 malades, 8 ont présenté des OCT en augmentation et c'est parmi ces 8 cas que furent découverts les 3 foies

.../...

Hodgkiniens et le foie stéatosique.

11 fois les PA étaient en augmentation parmi lesquels les 3 Foies Hodgkiniens.

Ainsi, dans 11 cas, l'hépatomégalie n'aura été que passagère, cas parmi lesquels cinq d'entre eux ne présentèrent aucune altération biologique.

Quant aux 4 cas ayant présenté une atteinte hépatique vérifiée histologiquement, signalons qu'ils étaient sous traitement d'entretien au Velbé après radiothérapie, et que l'hépatomégalie s'est révélée après 4 ans d'évolution de la maladie.

Pour terminer notre analyse, nous avons cherché à établir un schéma sur l'efficacité du traitement sur les perturbations biologiques et cliniques hépatiques, et pour cela nous avons considéré trois cas :

- I - Bilan biologique et clinique perturbé avant tout traitement*
- II - Bilan biologique et clinique perturbé après une chimiothérapie*
- III - Bilan biologique et clinique perturbé après radiothérapie*

Pour cette étude, nous avons sélectionné 40 malades présentant une MDH aux stades cliniques III et IV.

Les effets du traitement ont été jugés suivant trois rubriques :

- A) L'amélioration est définie: par la normalisation de l'ensemble des signes cliniques et biologiques, maintenue plus de deux mois.*
- B) Amélioration imparfaite : elle se définit par la persistance de quelques signes anormaux*
- C) Echec par l'absence d'amélioration ou l'aggravation de la majorité des symptômes.*

-:-:-:-

I - APPARITION DE L'ATTEINTE HEPATIQUE AVANT TOUT TRAITEMENT

A - Amélioration : 2 cas

1 par MOP.P. : 4 cures
(moutarde à l'azote - oucovin- procarbazine - prednisone)

1 Par Bléomycine : 15 mg 2 fois par semaine

B - Amélioration imparfaite : 6 cas

3 après radiothérapie Y inversé + Velbé
2 après bléomycine + radiothérapie Y inversé
1 sans traitement

C - Echec : 6 cas

3 décès : 2 cas après radiothérapie Y inversé + Velbé
1 cas après MO.PP (aplasie médullaire)

3 cas aggravés : 2 après MOPP
1 après Y inversé + Velbé

II - APPARITION DE L'ATTEINTE HEPATIQUE APRES RADIOTHERAPIE

12 cas dont 11 après Y inversé et 1 après mantelet

A - Amélioration : 0 cas

B - Amélioration imparfaite : 11 cas

7 cas après Velbé (+ de 12 mois)
1 cas après Melphalan
3 cas sans traitement

C - Echec : 1 cas après MOPP

III - APPARITION DE L'ATTEINTE HEPATIQUE APRES CHIMIOTHERAPIE

14 cas, qui étaient sous traitement d'entretien.

- a) 11 sous Velbé
- b) 1 sous Natalan
- c) 1 sous traitement anti-tuberculeux
- d) 1 sous cortancyl + méthylhydrazine

.../...

A - La chimiothérapie qui a fait suite avec amélioration a été pour 3 cas : polychimiothérapie : MOPP

B - Amélioration imparfaite : 8 cas

7 cas sous Velbé, chez des malades qui étaient déjà sous Velbé dont 1 aura eu une radiothérapie en Y inversé et 1 autre un traitement sans succès au VM 26

1 cas sous bléomycine

C - Echec : 3 cas

2 décès : 1 cas sous MOPP et 1 cas sous Velbé

1 cas sous Natulan

Au total : nous constatons que l'amélioration a été obtenue pour 5 cas, dont

4 cas sous MOPP

1 cas sous Bléomycine

Echec pour 10 cas avec 5 décès

5 décès dont : 3 Rx + Velbé

1

1 MOPP (aplasie médullaire)

5 aggravations : 3 après MOPP

1 après Y inversé + Velbé

1 après Natulan

Amélioration imparfaite : 25 cas dont :

17 sous Velbé

3 sous bléomycine

4 sans traitement

1 après melphalan

Malgré la faible nombre de cas, deux conclusions font jour :

1°) La chimiothérapie par le Velbé semble assez inefficace quant à ses effets sur le bilan hépatique, puisque nous avons :

17 cas d'amélioration imparfaite

4 cas d'échec dont 3 décès

0 cas d'amélioration

Par contre, le traitement

2°) Par contre, le traitement polychimiothérapique MOPP qui a été effectué 8 fois nous a donné :

4 cas d'amélioration

4 cas d'échecs dont 1 décès (aplasie médullaire)

Ces résultats sont comparables dans la mesure où les malades traités sont du stade clinique III et du stade IV.

Traitement au Velbé : 15 stade III
6 stade IV

Traitement MOPP : 5 stade III
3 stade IV

Si le traitement au MOPP semble être plus efficace, il n'en reste pas moins que son maniement est plus difficile, car sur 4 échecs un malade est mort d'aplasie médullaire. Quant aux trois autres, le traitement a dû être stoppé lors de la troisième cure, la formule sanguine ne le permettant pas.

Sur les quatre échecs secondaires au traitement au Velbé, nous avons enregistré 3 décès dont un était secondaire à une hépatite virale intercurrente et les deux autres à des complications pulmonaires de la maladie.

-:~::~:-

.../...

CONCLUSION

Aux termes de cette étude pour laquelle nous avons dû consulter 140 dossiers de malades atteints de maladie de Hodgkin, et où nous avons essayé de mettre en évidence les différentes formes de manifestations cliniques biologiques scintigraphiques et histologiques, ainsi que les corrélations qui pouvaient exister entre elles, quelques remarques semblent émerger :

35 % de nos malades atteints de maladie de Hodgkin présenteront au cours de l'évolution une altération biologique du bilan hépatique, dont les 60 % auront une confirmation histologique.

Cliniquement, nous n'avons relevé que 4 cas d'ictère. Quant à l'hépatomégalie, elle a été présente 19 fois sur les 45 malades considérés.

La scintigraphie reste un examen dont les techniques futures peuvent améliorer son intérêt qui, dans cette thèse, a été très limité, puisqu'elle n'a fourni des résultats pathologiques que dans 20 % des cas confirmés histologiquement.

Quant aux relations existantes entre les formes histologiques de la maladie de Hodgkin et l'atteinte hépatique, nous avons vu que les formes HISTO III et IV sont celles qui peuvent affecter le plus rapidement le foie.

Sans essayer d'expliquer les différentes modalités d'envahissement d'un tel organe, tant l'évolution de la maladie de Hodgkin soulève de problèmes et d'inconnues, nous avons pu constater qu'il existait entre autres une forme diffuse de l'atteinte hépatique et une forme nodulaire, dont la première serait plus fréquente dans la forme HISTO IV, alors que la seconde dans la forme HISTO I et la forme HISTO II ; forme HISTO II qui s'est avérée la plus bénigne.

Quant à la stéatose hépatique, rappelons qu'elle nous est apparue comme lésion spécifique de la maladie, d'autant plus qu'il existait d'autres atteintes viscérales.

Par ailleurs, signalons que nous n'avons relevé aucune atteinte hépatique qui se soit manifestée par un syndrome d'hypertension portale, avec ou sans hémorragie digestive, et comme étant la conséquence d'un bloc intra-hépatique périportal ou périsinusoïdal, forme dont quelques rares observations ont été décrites dans la littérature.

Enfin, c'est avec espoir qu'il nous semble que la polychimiothérapie MOPP, quoique de maniement délicat, apportera une amélioration aux maladies de Hodgkin de stades III et IV, qui sont fort susceptibles de présenter une atteinte hépatique.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
Pr. MONSAINGEON

Le Président
de la thèse,
G. MATHE

BIBLIOGRAPHIE

- AISENBERG (A. C.) - Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. *J. clin. Invest.*, 1962, 41, 1964.
- ARNASON, B. G. et WAKSMAN, B. H. : Tuberculin sensitivity. Immunologic considerations. *Adv. Tuberc. Res.*, 1964, 13, 1-97.
- AMIEL (J. L.) - Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease p. 79. In - Histocompatibility testing 1967 -, Un vol., (Munksgaard, édit.), Copenhagen, 1967.
- AMIEL (J. L.) et BERANDET (M.). - Induction d'une leucémie isogénique virale de Gross chez des C57B1/6 adultes par des injections répétées de cellules leucémiques AKR. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, 1969, 14, 587.
- BASCH A. - Hypertension portale par envahissement de la veine splénique au cours d'une maladie de Hodgkin de type "Hodgkin Xanthome". *La Presse Médicale*, 76, 27, pp. 1313-16, juin 1968.
- BAGSHAW (M. A.), KAPLAN (H. S.) and ROSENBERG (S. A.). - Extent of field radiation therapy in Hodgkin's disease. A progress report. *Radiol. Clin. N. Amer.*, 1968, 5, 6, 63-70.
- BENHAMOU, J.-P. et FAUVERT, R. : Hypertension portale par bloc intra-hépatique. *Rev. Prat.*, 1961, 11, 145.
- BERGE. - The metastasis of carcinoma with special reference to the spleen. *Acta path. microbiol. scand.*, 1969, Suppl. 188, 1128.
- BOUSQUET (R.), CHARLEUX (H.); COSSA (J. F.), RIBARDIERE (J. F.) et TEILLET (Fr.). - Indications chirurgicales nouvelles dans la maladie de Hodgkin. Intérêt de la laparotomie exploratrice avec spléctomie. *Mém. Acad. Chir.*, 1970, 96, 539-545.
- BREDT, H. von : Zur Frage der morphologischen und chemischen, Eigenart der xanthosen Form der Lymphogranulomatose. *Deutsch. Zeitschr. Verdauungs. u. Stoff.*, 1949, 9, 39.
- BOGGS, D. et FAHEY : Serum protein changes in malignant disease. II. The chronic leukaemias, Hodgkin's and malignant melanoma. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1960, 25, 1381-1390.
- BODMER (W.); BODMER (J.) ADLER (S.), PAYNE (R.) et BIALEK (J.). - Genetics of (4) and (LA) human leukocyte groups. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 129, 473.
- BUFANO M. - La granulomatose maligne ou maladie de Hodgkin (Etat actuel des connaissances). - *Cah. Coll. Med. Hop. Paris*; 10, pp. 1001-10, 15 Octobre 1969.
- CAVALLERO, P. et coll. : Anergie lymphocytaire à la phytohématagglutinine dans la maladie de Hodgkin. *La Presse Médicale*, 1966, 74, n° 1, 11-12.
- CHAUVERGNE J. - Les effets d'une association chimiothérapeutique dans la maladie de Hodgkin. A propos du traitement de 50 cas. - *Bordeaux Méd.*? 3, pp. 1247-54, May 1970.

CHEVALLIER (P.) et BERNARD (J.). - La maladie de Hodgkin. Un vol., 294 pages (Masson et Cie., édit.), Paris. 1932.

COLOMBANI, J., COLOMBANI, M. et DAUSSET, J.: Leucocytes antigens and skinhomogroup in man demonstrating of humoral antibodies after homo-grafting by the antiglobulin consumption test. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 120, 307-321.

COPPLESON (L. W.), FACTOR (R. M.), STRUM (S. B.), GRAFF (P. W.), RAPPA-PORT (H.). - Observer disagreement in the classification and histology of Hodgkin s disease. J. nat. Cancer Inst., 1970, 45, 731-740.

CHASE, M. W. : Delayed type hypersensitivity and the immunology of Hodg-kin s disease with a parallel examination of sarcoidosis. Cancer Re-search, 1966, 26, n° 6, 1097-1120.

CROWTHER (D.), FAIRLEY (G. H.) et SEWELL (R. L.).- Desoxyribonucleic acid synthesis in the lymphocytes of patients with malignant disease. Europ. J. Cancer; 1967, "3, 417.

CROWTER (D.), FAIRLEY (G. H.) et SEWELL (R. L.). - Significance of the changes in the circulating lymphoid cells in Hodgkin s disease. Brit. med. J., 1969, 2, 473.

COPPLESON (L. W.), FACTOR (R. M.), STRUM (S. B.), GRAFF (P. W.), RAPPA-PORT (H.). - Observer disagreement in the classification and histology of Hodgkin s disease. J. nat Cancer I nst., 1970, 45, 731-740.

DAUSSET (J.). - Les systèmes d histocompatibilité et la susceptibilité au cancer. Presse méd., 1968, 76, 1397.

DAUSSET (J.), IVANYI (P.) et IVANYI (D.). - Tissue alloantigens in humans. Identification of a complex system (Hu-1), p. 51. In "Histo-compatibility testing 1965", UUn vol. (Munksgaard, édit.), Copenhagen, 1965.

DUHAMEL (G.), PERLES (S.) et MARCHAL (G.). - Intérêt de la trepano-ponction médullaire dans le pronostic de la maladie de Hodgkin. 7e. Congrès de la So- ciété Européenne d Hématologie, Londres, 1959.

DUHAMEL (G.) et MARCHAL (G.). - Les ~~réticuloses~~ ~~malignes~~ localisées à la moelle osseuse. Diagnostic par la biopsie de moelle osseuse. Nouv. Rev. franç. Hémat., 1962, 2, 853.

FRANCILLON M. - Indications chirurgicales dans la maladie de Hodgkin. Chirurgie, 96, pp. 571-72, 1970.

FOULON (P.). - La place nosologique de la lymphogranulomatose. Thèse Fa- culté de Médecine de Paris, 1932. 185 p.

GARNEAU R. - Etude anatomo-pathologique de la maladie de Hodgkin. Laval Med., 39; pp. 203-09, Mar. 1968.

GOGUEL A. - Etude de l influence de la grossesse sur le pronostic et le traitement de la maladie de HODGKIN. La Presse Médicale, 73, 34, pp. 1507-510, Juillet 1970.

- GARRET Jr, N. et GALL, E. A. : Esophageal varices without hepatic cirrhosis, Arch. Path., 1953, 55, 196.
- GILBERT (R.). - Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant lymphomas) anatomic and clinical foundations, governing principles, results. Amer. J. Roentgenol., 1939, 41, 198-241.
- GELLER, - W.- et LACHER.- M. - : Hodgkin's disease. Med.Cli. Nortyh America. 1966, 50, n° 3, 819, 832.
- GOOD. - R.A., KELLY, W.D. ROTSTEIN, J. et VARCC.R.L. : Immunological deficiency diseases. Prog. Allergy. 1962, 6 , 187-319.
- GOLDBERG (G.M.).- Metastatic carcinoma of the spleen resulting from lymphogenic spread report of two cases. Lab. Invers., 1950, 6, 383-388.
- HANSON (T. A. S.) - Histological classification and survival in Hodgkin's disease. A study of 251 cases with special reference to nodular sclerosing Hodgkin's disease. Cancer (Philad.) 1964, 17, 1595-1603.
- HERSH (E.M.) et OPENHEIM (J.J.) - Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's disease. New Engl. J. Med., 1965, 273, 1006.
- HERBEUVAL, R., SONNELET, J., Cuny G., PIERSON, B. et LARCAN A. : Réticulosarcome de la rate avec hémorragies digestives. Fegato, 1956. 2, 367.
- HURWITT, E.S., ALTMAN, S.F. GERST, G.R., et WEBBER, B.M. : Gastro-intestinal bleeding due to splenic vein obstruction by pancreatic tumors. Arch. Surg., 1954, 68, 7.
- HOERNI B.- Bases du traitement de la maladie de Hodgkin. Bilan préthérapeutique. Bordeaux Méd., 3, pp. 1203-14, May 1970.
- HOERNI B.- La fièvre de la Maladie de Hodgkin. Hypothèse pathogénique. La Presse Médicale, 78, 29, pp. 1317-19, 1970.
- JACKSON Jr. H. et PARKER Jr. F. : Hodgkin's disease. New England J. Med., 1944, 231, 356 et 1945, 232, 547.
- KENIS Y. - Traitement par la procarbazine (Natular) de la maladie de Hodgkin généralisée. Bruxelles Med., 48, pp. 447-56, Jul. 1968.
- KADIN (M.E.) , DONALDSON (S.S.), DORFMAN (R.E.)- Isolated granulomas in Hodgkin's disease. New. Engl. J. Med., 1970, 283, 859.
- KAPLAN (H.S.). - On the natural history, treatment and prognosis of Hodgkin's disease. Harvey lect., série 64, 215-259 N.Y. Academic Press. 1970.
- KELLER (A.R.), KAPLAN (H.S.), LUKES (R.J.), RAPPAPORT (H.) - Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. Cancer (Philad.), 1968, 22, 487-499.

- KURTZ (D.M.) - To biopsy. J.A.M.A., 1970, 214, 1888.
- LENNERT, K. : Pathologie der Halslymphknoten, Springer verlag. Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1964.
- LETTERER, E. : *Über eine xanthose lymphogranulomatose mit besonderer Beteiligung des Skeletts*. Veröff. Gewerbe u. Konstit. Path., 1934, 8; 36.
- LEVITAN, R. DIAMOND, H.D., et CRAVER, L.F. : Jaundice in Hodgkin's disease. Am. J. Med., 1961, 30, 99.
- LEVITAN, R. DIAMOND, H.D., et CRAVER, L.F. : Esophageal varices in Hodgkin's disease involving the liver. Am. J. Med., 1959, 27, 137.
- LIEBOWITZ, H.R. : Bleeding esophageal varices. Portal Hypertension, I vol., 1120 pages, THOMAS, édit. Springfield (III), 1959.
- LINKE, A. VON - : Xanthose lymphogranulomatose. Deutsch. Arch. Für Klin. Medizin, 1955, 202, 624.
- LIMA, J.P., EYE, G. VON, PARANHOS DE LIMA, C. et LUDWIG, O.K. : Portal venous pressure in Hodgkin's disease with hepatic involvement and esophageal varices. Am. J. Med. 1962, 32, 618.
- LEFEBVRE F. - *Maladie de Hodgkin avec perforation du petit intestin*. Sem. Hôp. Paris, 46, pp. 1229-30, 14 Apr. 1970.
- LUKES (R.J.) - Relationship of histologie features to clinical stages in Hodgkin's disease. "Amer. J. Roentgenol." - 1963, 90, 944-955.
- LUKES (R.J.), BUTLER (J.J.) and HICKS (E.B.) - Natural history of Hodgkin's disease as related to les. "Pathologie Pictures Cancer", 1966, 19, 317-344.
- LUKES (R.J.) - Report of the Nomenclature. Committee. Cancer Res., 1966, 1, 1311.
- MASSON (P.) - *Tumeurs humaines*. (Un vol. 1284 p.) (Maloine, édit.), Paris, 1954.
- MATHE (G.) et SEMAN (G.) - *Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes*. Un vol. (Maloine, édit.), Paris, 1963.
- MORRIS (P.J.), TING (A.) et FORBES (J.) - Further studies of HL. A. Abstr. 14, P. 15 in "Abstract book of the 3 rd. International Congress of the Transplantation Society", The Hague, septembre 1970.
- MAZY G. - *Evolution curieuse d'une maladie de Hodgkin à localisation pulmonaire*. J. Belg. Radiol., 51, pp. 49-50, 1968.
- MOLANDER(D.W.), PACK (G.T.) + (Ch. Tomas, édit.) Springfield, 1968, 212 p.
- MARCHAL, G., PERLE, S., FERTAKIS, A. et VAN GODL : Les migrations sanguines des cellules de Sternberg dans la maladie de Hodgkin's leucocentration. Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 568-571.

- MILLER. D.G. : Hodgkin's disease, lymphosarcoma and chronic lymphocytic leukemia. immunological diseases, p. 372-393, Samter et coll., Churchill. édit. Londres, 1965.
- MILLER. J.F. A. D. : Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse. Proc. Roy. Soc. Biol. 1962, 156, 415-428.
- MILLER. D. G. : Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. Ann. Internat. Med. 1962, 57, 703.
- MODAI J. - Six formes fébriles pures de la maladie de Hodgkin. Sem. Hôp. Paris, 45, pp. 3339-50, 20 décem. 1969.
- OLMER, J. et LALLEMAND, M. : Formes nécrosantes et suppurées de la maladie de Hodgkin, La Presse Médicale, 1963, 71, 1025.
- PETERS V. : Résultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin. Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1966, 6, 60+78.
- PARAF, A. et CHALUT, J. : Les thromboses spléno-portales, I vl. 198 pages, Expansion Scientifique Française, édit. Paris 1962.
- RAPPAPORT, H. : Tumors of the hematopoietic system. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology. 1966, 442 pages.
- RAPPAPORT H. : The clinical and biologic significance of recent observations concerning the spread of Hodgkin's disease. Rev. franç. Et. clin. biol. 1969, 14, 449-450.
- RAKOTOARIMANANA (D.) TRRICOT (M.) DIEBOLD (J.) LAUGIER (A.), BERNARDOU (A.) ZITTOUN (R.), BILSKI-PASQUIER (G.) et BOUSSER (J.) - Intérêt de la laparotomie et de la splénectomie au cours de la maladie de Hodgkin. Ann. Méd. int. 1970, 121, 269-282.
- ROSENBERG (S.A.) et KAPLAN (H.S.) - Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. Cancer Res. 1966, 26, 1225-1231.
- RIPAULT J. et TEILLET F. - Données récentes sur l'histologie de la maladie de Hodgkin. Intérêt pronostic. Gaz. méd. Fran. 1968, 75, 1359.
- RUBIN (P.) - Hodgkin's like reticulum cell sarcoma in S JL/J mouse. Radiol. clin. N. Amer, 1968, 6, 25-40.
- RUBIN (P). - Controversial issues in the treatment of Hodgkin's disease. In Progress in Hemat., 1966, 5, 180-203, Crune and Stratton. N.Y.
- SABOLOVIC (D.) - OTH (D.) et BURG (G.) - Immunological reactivity to the sheep red blood cells in three congenic resistant strains of mice. Immunology. 1971, 20, 341.
- ROUVIERE (H.) - Anatomie des lymphatiques de l'homme (Masson et Cie., édit.) Paris, 1932, 489 p.
- ROUVIERE (H.) - et VALETTE (G.). - Physiologie du système lymphatique (Masson et Cie. édit.), Paris, 1937, 300 p.

- SCHNEIDER (M.) - Effet des chimiothérapies antimitotiques sur une réaction d'hypersensibilité retardée (BCG). *Rev. franç. Et. Clin. bio*, 1968, 13, 877.
- SHALDON S. et SHERLOCE, S. : Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and the reticuloses. *Am. J. Med.* 1962, 32, 758.
- SCHIER. W.W. ROTH, A. OSTROFF. G. et SCHRIET, M.H. : Hodgkin's disease and immunity. *Am. J. Med.* 1956, 20, 94-99.
- STRUM (S.B.) PARK (J.K.) et RAPPAPORTx (H.) - Observations of cells resembling Sternberg Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease. *cancer (Philad.)*, 1970, 26, 176, 190.
- STRUM (S.B.), HUTCHINSON S.B., PARK (J.K.), RAPPAPORT (H.) - Further observations on the biologic significance of vascular invasion in Hodgkin's disease. *Cancer (Philad.)*. 1971, 27, 1-6.
- SOKAL J. E. et PRIMIKIRIOS, N. : the delayed skin test response in Hodgkin's disease and Lymphosarcoma. *Cancer*, 1961, 14, n° 3, 597-607.
- SCHNEIDER (M.), HAYAT (M.) et BERUMEN(L.) - Induction d'un syndrome monocléosique par injection de virus leucémigènes à des souris de lignes non sensibles à la leucémie. *Rev. franç. ét. Lin. Biol.* 1967, 12, 1021.
- SMITHERS (D.W.) - Hodgkin's disease I. *Brit. méd. J.* 1967, 2, 263, 266.
- SMITHERS (D.W.) - Spread of Hodgkin's disease. *Lancet*, 1970, 1, 1262-1267.
- SNELL (G.), CHERRY (M.°) et DEMANT (P.) - Evidence that the H.2. private specificities can be arranged in two mutually exclusive systems possibly homologous with the two subsystems of HL.A. - Abstr. 239 p. 275, in "Abstract book of the 3 rd. International Congress of the transplantayion Society" the Hague, septembre, 1970.
- SNELL (G.D.) et STIMPFLING (J.H.) - Genefics of the tissue transplantation. In "Biology of the laboratory mouse" un vol. (Mac Graw\$Hill, édit). New York, 1966.
- TEILLET (Fr.) - L'extension dans la maladie de Hodgkin. *Actualités hémato-logiques*, V° série, 68-76, (Masson et C° édit.) Paris 1971.
- WATERS (H.) HONRAD (P.) et WALFORD (R.O.) - Tissue antigens. Un vol. (sous presse).
- WEBB (D.I.) GEORGE (U.) RICHART (T.S.) - Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin's disease, *Cancer (Philad.)* 1970, 26, 313, 317.
- ZERVAS (J.D.) DELAMORE (I.W.) et ISRAELS (M.C.G.) - Leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease. *Lancet* 1970, 2, 634.

